

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Avaliação ecotoxicológica do MDMA e derivados – Estudo QSAR

João Daniel Casimiro Magina

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Avaliação ecotoxicológica do MDMA e derivados – Estudo QSAR

João Daniel Casimiro Magina

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de
Farmácia**

**Orientador: PhD Milena Jadrijevic-Mladar Takac,
Professora Associada**

**Co-Orientador: Doutora Rita Alexandra do Nascimento
Cardoso Guedes, Professora Auxiliar**

2019

Resumo

Tendo em vista uma possível aprovação do uso de metilenodioximetanfetamina (MDMA) na psicoterapia assistida para tratamento da Perturbação de Stresse Pós-Traumático (PSPT), por parte da FDA. Este estudo tem o objectivo de perceber os impactos ecológicos que tal aprovação poderá ter, e, se necessário, incitar uma ação de minimização dos impactos e proteção dos ecossistemas onde nos inserimos.

Neste trabalho, portanto, realizamos uma análise QSAR (relação quantitativa estrutura/atividade) e QSPR (relação quantitativa estrutura/propriedade) do MDMA e vários derivados, focada em descritores moleculares indicativos de toxicidade ecológica.

Os descritores utilizados foram, toxicidade aguda em *Tetrahymena pyriformis* sp. (TOX_ATTP), toxicidade aguda em *Daphnia magna* sp. (TOX_DM), toxicidade aguda em *Pimephales promelas* sp. (TOX_FHM), factor de bioconcentração (TOX_BCF) e biodegradabilidade (Biodegrad).

Os valores de TOX_ATTP expressa como Th_pyr_pIGC50 (a concentração que resulta na inibição do crescimento de 50% da espécie de protozoários *Tetrahymena pyriformis*) ficaram compreendidos no intervalo de $1,173 \text{ mmol L}^{-1}$ e $-0,578 \text{ mmol L}^{-1}$ ($315,9429 \text{ mg L}^{-1}$ e $-129,052 \text{ mg L}^{-1}$). Para TOX_DM expressa como Daphnia_LC50 (concentração que resulta na morte de 50% da espécie *Daphnia Magna*) os resultados obtidos foram entre $0,595 \text{ mg L}^{-1}$ e $5,014 \text{ mg L}^{-1}$. Em relação a TOX_FHM expressa como Minnow LC50 (concentração que resulta na morte de 50% da espécie *Pimephales promelas*) os resultados ficaram compreendidos entre $2,654 \text{ mg L}^{-1}$ e $172,266 \text{ mg L}^{-1}$. Os valores previstos para o fator de bioconcentração (TOX_BCF) dos derivados do MDMA investigados ficaram compreendidos entre de 4,6% e 20%. Em relação à biodegradabilidade, o grupo de moléculas estudado foi previsto como não biodegradável.

Com estes resultados é possível classificar estas moléculas como ecotóxicas. No entanto, em estudos que determinam as concentrações de substâncias psicoativas em águas residuais de várias cidades europeias, a presença de MDMA e derivados é quase vestigial, variando em concentrações aproximadamente um milhão de vezes inferior às concentrações LC50 para *Pimephales promelas*, marcador determinante de ecotoxicidade.

Palavras-chave: Ecotoxicidade, MDMA, QSAR, Ecstasy

Abstract

Having in mind a possible approval of the usage of MDMA (Methylenedioxy methamphetamine) in assisted psychotherapy for treating PTSD (Post-traumatic stress disorder) from the FDA. This study has the objective of determining and understanding the environmental impacts that such approval might have, and if necessary, incite action into minimizing such impacts and protecting the ecosystems that we belong to.

This work is a QSAR (Quantitative structure-activity relationship) and QSPR (Quantitative Structure-Property Relationship) analysis, of MDMA and a few of its derivatives, focusing on predictive molecular descriptors of ecotoxicity.

The molecular descriptors used were, acute toxicity in *Tetrahymena pyriformis* sp. (TOX_ATTP), acute toxicity in *Daphnia Magna* sp. (TOX_DM), acute toxicity in *Pimephales promelas* sp. (TOX_FHM), bioconcentration factor (TOX_BCF) and biodegradability (Biodegrad).

The results for TOX_ATTP expressed as Th_pyr_pIGC50 (inhibitory concentration of 50% growth of *Tetrahymena pyriformis* species) were comprised between 1.173 mmol L⁻¹ and -0.578mmol L⁻¹ (315.9429 mg L⁻¹ and -129.052 mg L⁻¹). For TOX_DM expressed as Daphnia_LC50 (lethal concentration for 50% of *Daphnia Magna* species) the results varied from 0.595 mg L⁻¹ to 5.014 mg L⁻¹. In TOX_FHM expressed as Minnow LC50 (lethal concentration for 50% of *Pimephales promelas*) the results were comprised between 2.654 mg L⁻¹ and 172.266 mg L⁻¹. The predicted values for bioconcentration factor varied from 4.6% to 20%. In biodegradability the molecules studied were predicted as non-biodegradable.

With these results, it's possible to classify these molecules as ecotoxic. However, studies to access concentrations of psychoactive substances in residual waters in various cities in Europe determined that for MDMA and its derivatives the presence of these substances it's almost vestigial and fluctuating between concentrations close to 1 million times lower than *pimephales promelas*'s LC50, a determining ecotoxicity indicator.

Keywords: Ecotoxicity, MDMA, QSAR, Ecstasy

Índice

| | |
|--|----|
| Introdução | 9 |
| PSPT | 9 |
| MDMA | 10 |
| Ecotoxicologia | 11 |
| Métodos computacionais de previsão de propriedades ADMET | 12 |
| Método | 15 |
| Resultados e Discussão | 16 |
| Conclusões | 23 |
| Referências | 24 |
| Anexos | 27 |

Índice de figuras e gráficos

| | |
|---|----|
| FIG 1. Estrutura molecular Empatogénios | 10 |
| FIG 2. Razoes fracasso de I&D | 13 |
| Tabela 1. Apresentação simplificada do grupo de moléculas | 14 |
| Gráfico 1. Distribuição de resultados TOX_ATTP | 16 |
| Gráfico 2. TOX_ATTP vs MlogP | 16 |
| Gráfico 3. TOX_ATTP vs MlogP sem outliers | 16 |
| Gráfico 4. TOX_ATTP vs MlogP com novas moléculas | 17 |
| Gráfico 5. TOX_ATTP vs MlogP apenas novas moléculas | 17 |
| Tabela 2. Apresentação simplificada novas moléculas | 17 |
| Gráfico 6. TOX_ATTP vs Peso Molecular | 17 |
| Gráfico 7. TOX_ATTP vs nº de rotações livres | 17 |
| Gráfico 8. TOX_ATTP vs Permeabilidade | 17 |
| Gráfico 9. TOX_ATTP vs Solubilidade aquosa | 18 |
| Gráfico 10. Distribuição de resultados TOX_DM | 18 |
| Gráfico 11. Distribuição de Resultados TOX_DM com novas moléculas | 19 |
| Gráfico 12. TOX_DM vs MlogP apenas novas moléculas | 19 |
| Gráfico 13. TOX_DM vs Peso molecular | 19 |
| Gráfico 14. TOX_DM vs nº de rotações livres | 19 |
| Gráfico 15. TOX_DM vs MlogP | 19 |
| Gráfico 16. TOX_DM vs Permeabilidade | 19 |
| Gráfico 17. TOX_DM vs Solubilidade aquosa | 19 |
| Gráfico 18. Distribuição de resultados TOX_FHM | 20 |
| Gráfico 19. TOX_FHM vs MlogP | 20 |
| Gráfico 20. TOX_FHM vs Peso molecular | 20 |
| Gráfico 21. TOX_FHM vs nº de rotações livres | 20 |
| Gráfico 22. TOX_FHM vs Permeabilidade | 20 |
| Gráfico 23. TOX_FHM vs Solubilidade aquosa | 20 |
| FIG 3. Mecanismos de metabolismo dos empatogénios | 21 |
| Tabela A1. Apresentação das moléculas de 1 a 13 | 27 |
| Tabela A2. Apresentação das moléculas de 14 a 25 | 28 |
| Tabela A3. Resultados Obtidos Tabela Simplificada | 29 |
| Tabela A4. Resultados Obtidos | 30 |
| Tabela A5. Apresentação das novas moléculas com ligação N-O | 32 |
| Tabela A6. Apresentação das novas moléculas aminas terciárias | 33 |

Introdução

Em agosto de 2017, a FDA concedeu a designação de terapia inovadora ao MDMA (metilenodioximetanfetamina) para o tratamento da Perturbação de stress pós-traumático e, em conjunto com a MAPS, Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, aprovou e desenhou dois ensaios clínicos de fase 3 para a psicoterapia assistida com MDMA para doentes com Perturbação de stress pós-traumático (PSPT), em inglês PTSD (Post-traumatic stress disorder)(1).

A psicoterapia assistida por MDMA é um novo método de tratamento que combina a psicoterapia com as propriedades farmacológicas do MDMA(2).

A PSPT é um problema grave, presente em todo o mundo, que impacta significativamente a economia e a saúde pública(2).

A PSPT é uma doença que pode afetar até 8% da população, no caso dos Estados Unidos da América(3,4), sendo apenas prevalente em cerca de 1% da população Europeia(5,6), estudos na Suíça e na Holanda revelam um incremento de incidência da doença de 7,4% em adultos e 4,2% em crianças e jovens(7,8). Em populações específicas como militares regressados de zonas de guerra, a prevalência desta doença é ainda mais significativa(9).

A PSPT é uma condição de saúde mental que é desencadeada por um evento traumático, seja experimentando ou testemunhando. Os sintomas podem incluir flashbacks, pesadelos e ansiedade severa, além de pensamentos incontrolláveis sobre o evento(10).

A maioria das pessoas que passa por eventos traumáticos pode ter dificuldade temporária para se ajustar e lidar com o acontecimento, mas com o tempo geralmente melhoram. Se os sintomas piorarem, durarem meses ou até anos e interferirem no funcionamento diário, então podemos estar perante PSPT(10).

Os sintomas associados a esta doença são pensamentos, sentimentos ou sonhos perturbadores relacionados com o evento, sofrimento mental ou físico em resposta a situações similares ao trauma, esforço para evitar estas situações, alterações na maneira como uma pessoa pensa, sente e ainda, um aumento na resposta de “*fight or flight*” (luta ou fuga)(10).

A primeira linha de tratamento para PSPT é a terapia de exposição(11), que consiste em expor o doente à fonte de stress, sem que o mesmo esteja em risco, de forma a que, através de um processo chamado de “*flooding*” (a constante exposição a estas memórias traumáticas) possa induzir a extinção da resposta traumática(12) e dos sintomas associados.

No entanto, esta terapia, e outras similares, apresentam taxas de abandono muito elevadas(11), devido a factos como, o próprio trauma afetar a capacidade da vítima se relacionar e confiar no terapeuta, o que obviamente afeta o trabalho do mesmo e os resultados passíveis de serem obtidos(13). Além disso, um dos sintomas chave desta perturbação é evasão a memórias e pensamentos relacionados com o trauma, por isso a própria terapia torna-se uma experiência desagradável, o que leva os doentes a desistir da mesma(13).

A psicoterapia assistida por MDMA aparece como uma alternativa a estas terapêuticas, devido à capacidade do MDMA induzir uma maior empatia para com o terapeuta, maior aceitação de si próprio, e uma atenuação da negatividade das memórias experienciadas durante a terapia

MDMA

A metilenodioximetanfetamina MDMA é uma substância completamente sintética, não existindo na natureza. Mais comumente chamado “ecstasy”, “molly”, “ADAM” ou “XTC” é uma substância que pertence ao grupo dos empatogénios(14). Este grupo é uma nova classe de fármacos proposta por David E. Nichols que afirma que estes compostos apresentam um novo tipo de psicoatividade, que é distinta da psicoatividade alucinogénica, e permite um estado mais introspetivo. Daí surge o nome por ele definido, “entactogen”, em português empatogénio, que se baseia nas raízes gregas “en” para dentro, “tactus” toque, e “gen” produzir ou originar, portanto a conotação da palavra é de produzir um contacto com o interior(14).

Desta forma é importante determinar um nítido contraste entre os empatogénios e os demais alucinogénios, que apesar de possuírem estrutura química semelhante às anfetaminas e às feniletilaminas, ambos grupos de substâncias alucinogénicas, os empatogénios apresentam um grupo metilenodioxi (-O-CH₂-O-) na posição 3 e 4 do anel aromático das anfetaminas (FIG. 1)(15), assemelhando-se, assim, mais à mescalina, e apresentam ainda, sem considerar o MDA, uma N metilação, que se pensa eliminar o efeito alucinogénico destes compostos(14).

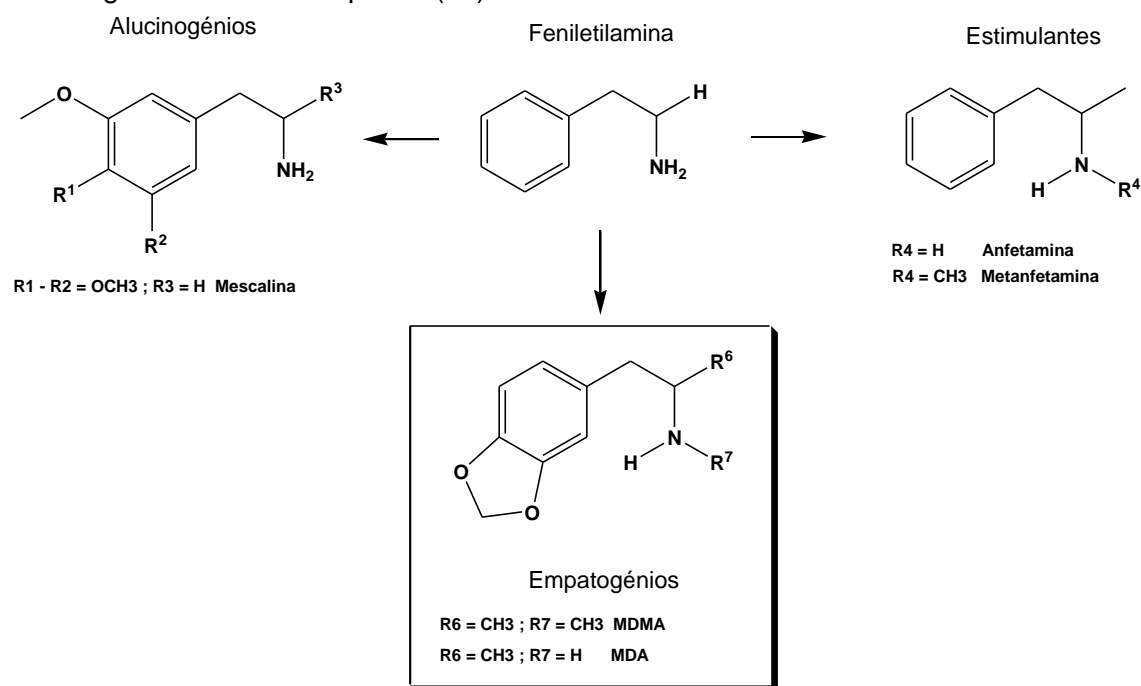


FIG. 1- Estrutura molecular base dos empatogénios e comparação com grupos de substâncias psicoativas similares.

Adaptado de Takač M. Evaluation of phenylethylamine type entactogens and their metabolites relevant to ecotoxicology - a QSAR study 2019 (15).

Os efeitos farmacológicos destas substâncias devem-se à capacidade das mesmas aumentarem a concentração de certos neurotransmissores na fenda sináptica, principalmente

da serotonina. Este incremento não se deve à direta libertação de serotonina, mas sim à inibição da recaptação da mesma que acontece devido à ligação da serotonina com os empatoxénios(16–18). O mesmo acontece também com a dopamina, mas menos extensivamente(19). Esta interação com o Sistema Nervoso Central vai originar os efeitos psíquicos observáveis, como bem-estar, maior percepção sensorial, maior sociabilidade, extroversão, maior proximidade com outras pessoas, maior tolerância de diferentes pontos de vista e sentimentos, seus ou de outras pessoas, e ainda uma sensação de euforia(20).

Os sintomas físicos que a toma destas substâncias apresenta são, geralmente, aumento acentuado da vigília, aumento da resistência física, aumento da libido, diminuição da fadiga e sonolência, aumento da atenção, aumento da tensão muscular manifestada através da contração da mandíbula e de ranger de dentes (bruxismo) e constante movimento inquieto das pernas(21). Efeitos estes que são característicos das anfetaminas e devem-se ao aumento da norepinefrina, que no caso dos empatoxénios é menos significativo.

O uso continuado destas drogas tem efeitos nocivos para o Sistema Nervoso Central, por exemplo, foi demonstrado que os cérebros de utilizadores de longo prazo de MDMA, quando examinados enquanto livres do medicamento, apresentam níveis anormalmente baixos de serotonina e dos seus metabolitos no líquido cefalorraquidiano(22), número reduzido de moléculas transportadoras de serotonina(23,24), aumento do número de células gliais(25), o que aparenta ser uma resposta adaptativa às recorrentes concentrações aumentadas de serotonina(26). Originando problemas como perda de memória, relacionada com o grau de défice de serotonina(26), maior impulsividade e menor autocontrolo, devido a menor capacidade de processamento de informação e raciocínio lógico(27) e ainda maior tendência para a depressão, que por vezes pode ser resistente à terapia com inibidores selectivos da recaptação da serotonina(21), que são geralmente a primeira linha de tratamento destas doenças.

Neste sentido, é pertinente perceber que impactos tem o consumo recreativo e o possível aumento exponencial da utilização terapêutica deste género de substâncias no ambiente que nos rodeia e, se necessário, agir cientificamente e legalmente, no sentido de protegermos o ecossistema e a própria saúde pública afetada pelo mesmo.

O meu estudo foca-se na previsão computacional da Ecotoxicidade dos empatoxénios, através de vários parâmetros usualmente utilizados para o estudo de impacto ambiental de diversas moléculas.

Ecotoxicologia

A ecotoxicologia é o ramo da toxicologia que estuda o potencial de substâncias químicas ou biológicas afetarem os ecossistemas. Tais substâncias podem ser encontradas no meio ambiente a densidades, concentrações ou níveis altos o suficiente para perturbar a bioquímica, fisiologia, comportamento e interações dos organismos vivos que compõem o ecossistema(28).

Como resultado do crescimento da população humana e da mudança do estilo de vida, a produção, o consumo e a libertação de contaminantes artificiais estão a aumentar significativamente. O ambiente aquático é frequentemente o destino final dessa quantidade e variedade crescente de contaminantes, uma grande proporção dos quais pode ser potencialmente genotóxica e carcinogénica(29).

Daí, a importância de estudos toxicológicos ser cada vez maior, de forma a caracterizar os ecossistemas e poder atuar, através de regulações ou ações, para proteger o ecossistema e a própria população humana de possíveis contaminações prejudiciais.

Devido ao meio aquático ser geralmente o destino final da maior parte dos contaminantes do meio ambiente, neste estudo utilizamos três espécies aquáticas para medir os possíveis efeitos tóxicos que o MDMA pode ter quando utilizado em maiores quantidades e, portanto, libertado para o ambiente em maiores quantidades.

A ecotoxicidade aquática em geral refere-se aos efeitos de um produto químico nos organismos que vivem na água e é geralmente determinada através de organismos que representem os três níveis tróficos: 1) algas ou plantas, representando "produtores primários", 2) invertebrados (por exemplo, crustáceos como *Daphnia* spp.), representando os "consumidores primários / produtores secundários" e 3) vertebrados (geralmente peixes), representando os "consumidores secundários".

No nosso estudo usamos as espécies de algas *Tetrahymena pyriformis*, de invertebrados *Daphnia Magna*, e de peixes *Pimephales promelas*. Espécies estas que se encontram nas listas de espécies de uso recomendado para testes toxicológicos dos procedimentos europeus OECD(30,31).

Métodos computacionais de previsão de propriedades ADMET

Tradicionalmente, os fármacos eram descobertos através da síntese um número elevado de compostos que eram testados em inúmeros parâmetros biológicos, um processo com várias etapas demoradas e dispendiosas.

Os compostos promissores seriam então estudados em detalhe, onde seriam investigadas as suas propriedades farmacocinéticas, metabolismo e potencial toxicidade.

Como seria de esperar, neste processo, era frequente encontrar características adversas(32) (FIG. 2), com o resultado de que o projeto seria interrompido ou reiniciado para encontrar outro fármaco mais promissor. Isto representa um custo bastante elevado no orçamento de pesquisa e desenvolvimento de qualquer empresa farmacêutica.

A necessidade de quantidades de informações precoces sobre dados farmacocinéticos, absorção, distribuição, metabolismo, excreção (ADME) e toxicidade (juntos denominados dados ADMET), tem vindo a aumentar drasticamente. Atualmente, várias técnicas de determinação de ADMET *in vitro* de médio e alto rendimento estão em uso. Ainda assim, há uma necessidade crescente de melhores ferramentas para prever essas propriedades para atender a dois objetivos principais: primeiro, reduzir o risco de atrito nos estágios finais de desenvolvimento do medicamento, otimizando a triagem e os primeiros testes, com o intuito de se estudar clinicamente apenas os compostos mais promissores; segundo, ajudar o design de novos compostos, com o conhecimento de que aspetos melhorar na molécula(33).

Razões para o fracasso de novos compostos químicos

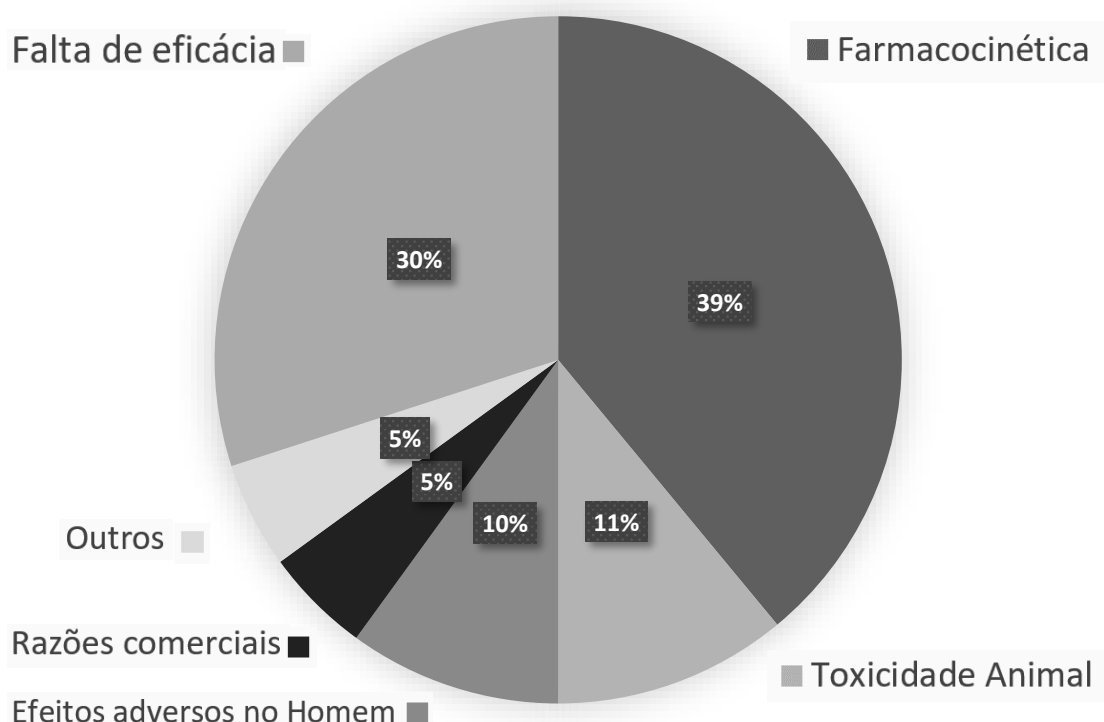


FIG 2. Razões para o fracasso de 198 novos compostos químicos (NCEs - New Chemical Compounds). Farmacocinética 39%, Falta de eficácia 30%, Toxicidade em Animais 11%, Efeitos adversos para Humanos 10%, Razões Comerciais 5%, Outros 5%

Origem: Kennedy T. Managing the drug discovery/development interface.1997(31)

Como resultado da vasta disponibilidade de dados experimentais na literatura, um esforço considerável foi feito no desenvolvimento de modelos para prever propriedades físico-químicas relevantes para a ADMET.

Assim, na década de 1960 surgem abordagens como a QSAR, a relação quantitativa estrutura-atividade (Quantitative structure–activity relationship) e QSPR, a relação quantitativa estrutura-propriedade (Quantitative Structure–Property Relationship) com uma grande variedade de dados biológicos e físico-químicos.

Os métodos QSAR usam ferramentas estatísticas para procurar correlações entre uma determinada propriedade e um conjunto de descritores moleculares e estruturais das moléculas em questão. Uma vez que um modelo QSAR tenha sido “treinado” usando um conjunto de moléculas para os quais existem dados experimentais sobre a propriedade em questão, ele pode ser usado para fazer previsões sobre moléculas que não estão no conjunto de treino, embora, em geral, previsões confiáveis sejam apenas possíveis para moléculas semelhantes às do conjunto de treino.

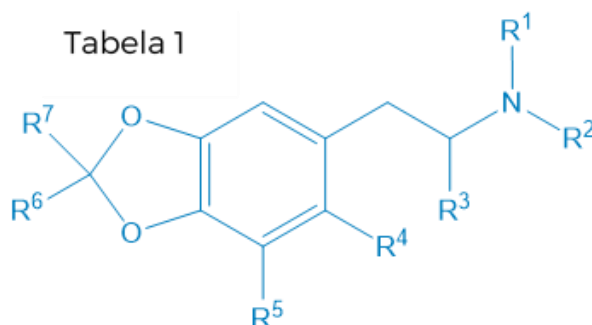
Uma grande variedade de descritores para uso em estudos de QSAR foram desenvolvidos nos últimos 50 anos(34), alguns dos mesmos podem ser conceitos tão simples como a massa molecular e número de ligações de hidrogénio. Outros podem ser conceitos químicos topológicos ou quânticos, que embora possam ser conceitos de difícil compreensão, são altamente preditivos. Com os descritores apropriados, as abordagens QSAR estão agora a ser aplicadas, cada vez mais, à análise dos dados ADMET(33).

Os modelos preditivos para parâmetros ADMET dependem crucialmente da seleção da abordagem matemática correta, dos descritores moleculares corretos para o parâmetro específico de ADMET e de um conjunto suficientemente grande de dados experimentais relacionados com esse parâmetro para a validação do modelo.

Realizámos um estudo QSAR direcionado para descritores moleculares de ecotoxicidade. Percebendo o valor que estes estudos têm para o ecossistema e o valor que o método QSAR proporciona.

Para tal, usámos um grupo de moléculas, que se enquadram maioritariamente no grupo químico dos empatogénios. Estas moléculas foram selecionadas por serem as moléculas utilizadas em trabalhos QSAR anteriores da minha tutora Milena Jadrijevic-Mladar Takac(15), e representam com grande amplitude os derivados de MDMA, molécula chave para este estudo.

Tabela 1



| No | Molecule | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | R ⁷ |
|----|----------|-----------------|---|---|------------------|------------------|-----------------|----------------|
| 1 | MDA | H | H | CH ₃ | H | H | H | H |
| 2 | MDMA | H | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 3 | MDDM | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 4 | MDEA | H | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 5 | MDPR | H | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 6 | MDBU | H | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 7 | MDIP | H | CH(CH ₃)CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 8 | MDAL | H | CH ₂ CH=CH ₂ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 9 | MDPL | H | CH ₂ C ^o CH | CH ₃ | H | H | H | H |
| 10 | MDCPM | H | CH ₂ C ₃ H ₅ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 11 | MDBZ | H | CH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 12 | MDOH | H | OH | CH ₃ | H | H | H | H |
| 13 | MDHOET | H | CH ₂ CH ₂ OH | CH ₃ | H | H | H | H |
| 14 | MDMEO | H | OCH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 15 | MDMEOET | H | CH ₂ CH ₂ OCH ₃ | CH ₃ | H | H | H | H |
| 16 | BDB | H | H | CH ₂ CH ₃ | H | H | H | H |
| 17 | MBDB | H | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H | H | H | H |
| 18 | Ethyl-K | H | CH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₂ CH ₃ | H | H | H | H |
| 19 | 5-MeMDA | H | H | CH ₃ | H | CH ₃ | H | H |
| 20 | MMDA | H | H | CH ₃ | H | OCH ₃ | H | H |
| 21 | MMDA-2 | H | H | CH ₃ | OCH ₃ | H | H | H |
| 22 | MMDPEA | H | H | H | H | OCH ₃ | H | H |
| 23 | DiFMDA | H | H | CH ₃ | H | H | F | F |
| 24 | EIDA | H | H | CH ₃ | H | H | CH ₃ | H |
| 25 | 2,3-MDA | H | H | CH ₃ | H | H | H | H |

Tabela 1. Apresentação simplificada do grupo de empatogénios usado.

As moléculas utilizadas são apresentadas de forma simplificada na tabela 1.

Método

Os descritores moleculares (MDs) e os parâmetros ADMET dos empatoxénios investigados foram calculados pelo ADMET Predictor™ (SimulationsPlus Inc., EUA, www.simulations-plus.com)(35). As estruturas químicas básicas das moléculas investigadas são exibidas na tabela 1, enquanto as estruturas químicas 2D, nomes IUPAC e SMILES (simplified molecular-input line-entry system) que foram usados para introdução das moléculas no software ADMET Predictor™ dos empatoxénios estudados são exibidos nas Tabelas A1 e A2 nos anexos.

Os descritores relacionados ao ADMET relevantes para a toxicidade ambiental foram calculados usando os seguintes modelos de toxicidade aquática:

- Modelo TOX_ATTP que é baseado na inibição das espécies de protozoários *Tetrahymena pyriformis* e prevê concentração em mmol L⁻¹ de um determinado composto necessário para inibir o crescimento de 50% de *T. pyriformis* (Th_pyr_pIGC50) após aproximadamente 40 horas de exposição(36);
- Modelo TOX_DM baseado na concentração letal em mg L⁻¹ que resulta na morte de 50% de *Daphnia magna* (pulga d'água) (*Daphnia* LC50) após 48 horas(37);
- TOX_FHM, o modelo de toxicidade aguda no grupo dos consumidores secundários, baseado em efeitos letais nos *Pimephales promelas* (Minnow_LC50) que prevê concentração em mg L⁻¹ de um determinado composto que mata 50% da população de peixes após um tempo de exposição de 96 horas(38);
- Modelo TOX_BCF, toxicidade ambiental baseada no fator de bioconcentração (BCF), que é a razão entre a concentração química na biota e a da água no estado estacionário, como resultado da absorção pela superfície respiratória, ou seja, descreve a acumulação de poluentes distribuídos entre a fase aquosa e uma fase orgânica (normalmente peixe), $BCF = (\text{concentração no organismo}) / (\text{concentração no ambiente})$ (39);
- Modelo TOX_BIODEG, a percentagem de biodegradação (% BD = $100 \times DBO / ThOD$) com base no qual um composto é considerado prontamente biodegradável (RB) se a demanda de oxigénio biológico (DBO) for maior ou igual a 60% da demanda teórica de oxigénio (ThOD), caso contrário, esse composto é considerado não facilmente biodegradável(40).

Resultados

Os resultados obtidos são apresentados na tabela A3 dos anexos.

Os valores de TOX_ATTP expressa como Th_pyr_pIGC50 (a concentração que resulta na inibição do crescimento de 50% da espécie de protozoários *Tetrahymena pyriformis*) ficaram compreendidos no intervalo de 1,173 mmol L⁻¹ e -0,578mmol L⁻¹ (315,9429 mg L⁻¹ e -129,052 mg L⁻¹). (gráfico 1)

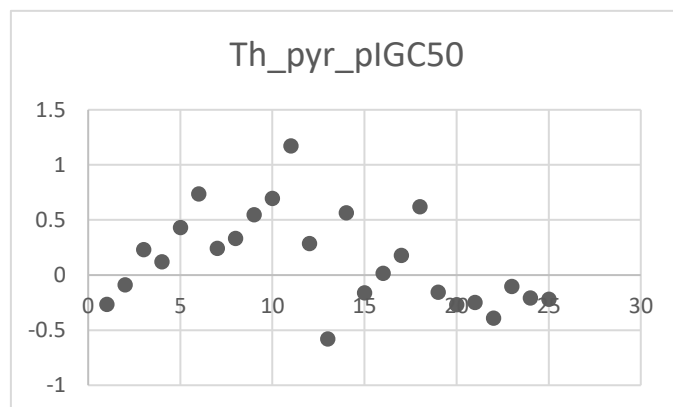


Gráfico 1. Distribuição dos resultados de TOX_ATTP, ordenados de 1 a 25, consoante o número atribuído aos compostos na tabela 1.

Foi possível encontrar uma correlação linear significativa ($R^2 = 0,9134$) entre MlogP dos empatogénios e a TOX_ATTP, exibida no gráfico 3. Nesta correlação excluímos dois compostos, MDOH (n12) e MDME0 (n14), devido a estas duas substâncias apresentarem concentrações de Th_pyr_pIGC50 significativamente mais elevadas do que o resto do grupo de empatogénios estudados, o que pode sugerir que a presença de ligação NO na estrutura do empatogénio, assim como a lipofilicidade, reduzem a toxicidade contra *T. pyriformis*.

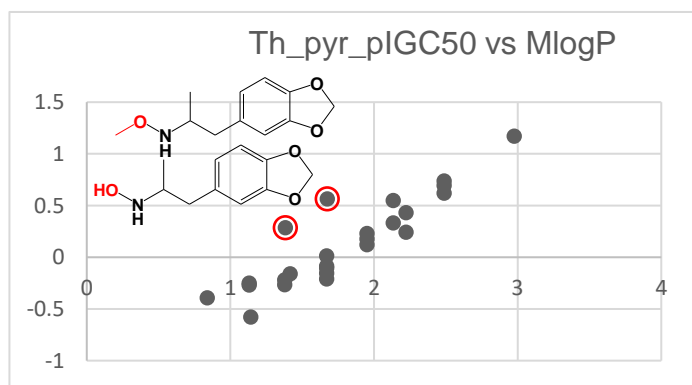


Gráfico 2. Relação de TOX_ATTP com MlogP, outliers marcados com um círculo.

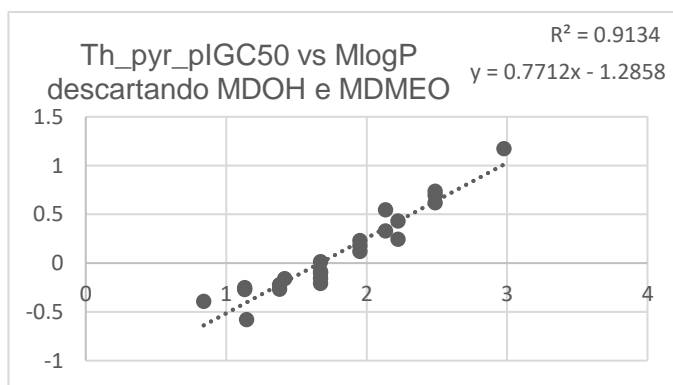


Gráfico 3. Correlação de TOX_ATTP com MlogP, descartando MDOH e MDME0.

As duas exceções eram as únicas moléculas que apresentavam a ligação NO. Portanto desenhamos um grupo de possíveis empatogénios com a ligação NO, apresentados de forma simplificada na tabela 2A (estruturas químicas 2D, nomes IUPAC e SMILES apresentados na tabela A4 dos anexos), que corremos no ADMETpredictor™, concluindo que esta ligação apresenta-se significativa na TOX_ATTP, calculada pelo programa, (gráfico 4) e

que estas moléculas também apresentavam a correlação MlogP com TOX_ATTP ($R^2 = 0,9975$) (gráfico 5).

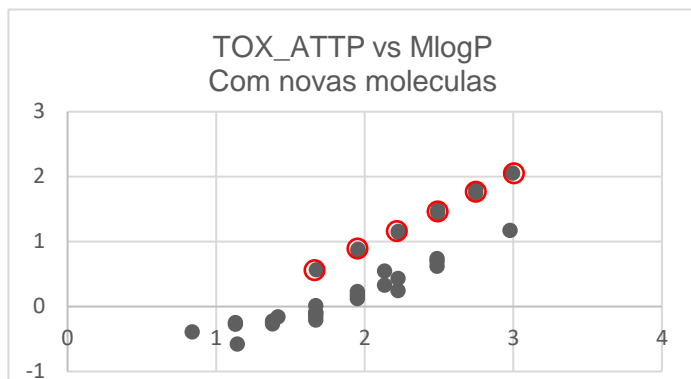


Gráfico 4. Relação de TOX_ATTP com MlogP, após adicionar as novas moléculas, marcadas com círculos.

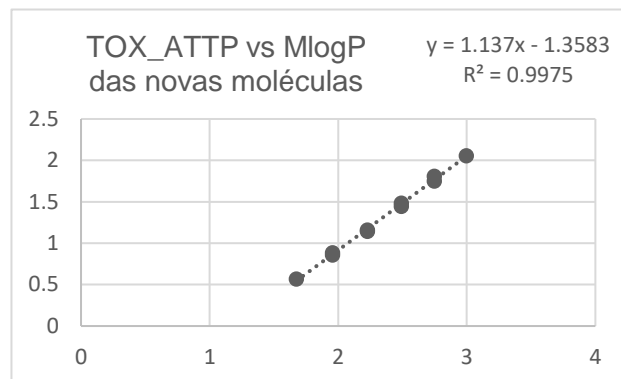
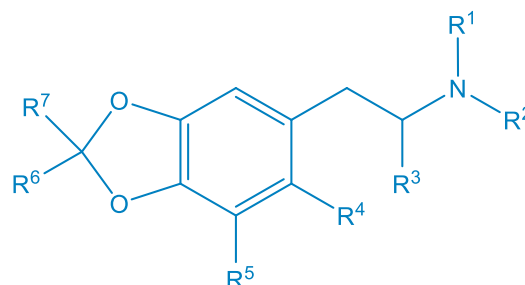


Gráfico 5. Relação de TOX_ATTP com MlogP, apenas considerando as novas moléculas.

Tabela 2

| No | Molecule | R1 | R2 |
|-------|---------------|-----|------------------|
| 14 | MDMEO | H | OCH3 |
| 14 b1 | MDETO | H | OCH2CH3 |
| 14 c1 | MDPRO | H | OCH2CH2CH3 |
| 14 d1 | MDBUO | H | OCH2CH2CH2CH3 |
| 14 e1 | MDPEO | H | OCH2CH2CH2CH2CH3 |
| 14 a2 | MDMMEO | CH3 | OCH3 |
| 14 b2 | MDMETO | CH3 | OCH2CH3 |
| 14 c2 | MDMPRO | CH3 | OCH2CH2CH3 |
| 14 d2 | MDMBUO | CH3 | OCH2CH2CH2CH3 |
| 14 e2 | MDMPEO | CH3 | OCH2CH2CH2CH2CH3 |

Tabela 2A. Apresentação simplificada das novas moléculas desenhadas com ligação N-O.



| No | Molecule | R1 | R2 |
|----|--------------|-----------|-----------|
| 3 | MDDM | CH3 | CH3 |
| 3a | MDME | CH3 | CH2CH3 |
| 3b | MDDE | CH2CH3 | CH2CH3 |
| 3c | MDEPR | CH2CH3 | CH2CH2CH3 |
| 3d | MDDPR | CH2CH2CH3 | CH2CH2CH3 |

Tabela 2B. Apresentação simplificada das novas moléculas desenhadas apresentando aminas terciárias.

Em TOX_ATTP não foram encontradas correlações com o peso molecular (gráfico 6), com número de rotações livres (gráfico 7), ou permeabilidade (gráfico 8). Podemos, no entanto, encontrar uma correlação entre TOX_ATTP e S+S_w (solubilidade aquosa) (gráfico 9), que sugere que quanto mais solúvel for a molécula mais toxica é, para *Tetrahymena pyriformis*. O que até é concordante com a correlação com MlogP visto que geralmente uma molécula com maior MlogP tem menor solubilidade.

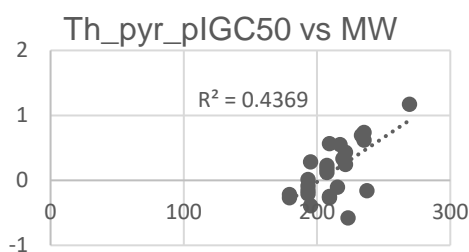


Gráfico 6. TOX_ATTP vs Peso Molecular

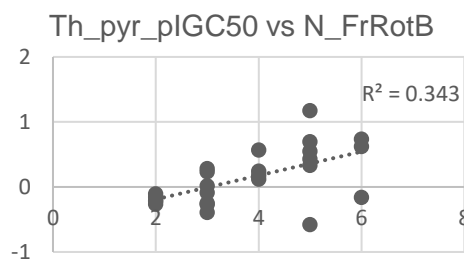


Gráfico 7. TOX_ATTP vs nº de rotações livres

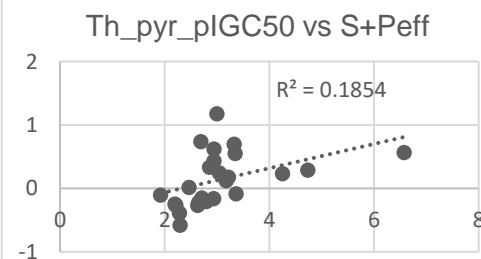


Gráfico 8. TOX_ATTP vs Permeabilidade

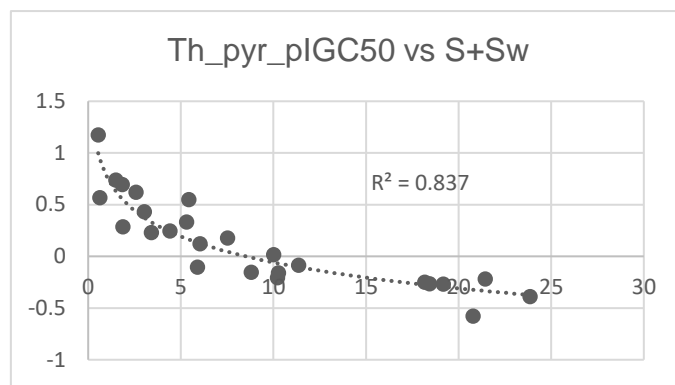


Gráfico 9. Relação de TOX_ATTP com S+Sw (solubilidade aquosa)

Para TOX_DM os resultados obtidos foram entre 0,595 mg L⁻¹ para MDPL e 5,014 mg L⁻¹ para MDIP, apenas com um *outlier* MDDM com 29,105 mg L⁻¹. Não foi possível encontrar correlações com outros parâmetros. No entanto o *outlier*, sendo o único do grupo que apresentava uma amina terciária na sua estrutura, levou-nos a questionar se esta seria uma característica determinante na TOX_DM calculada pelo programa. (gráfico 10)

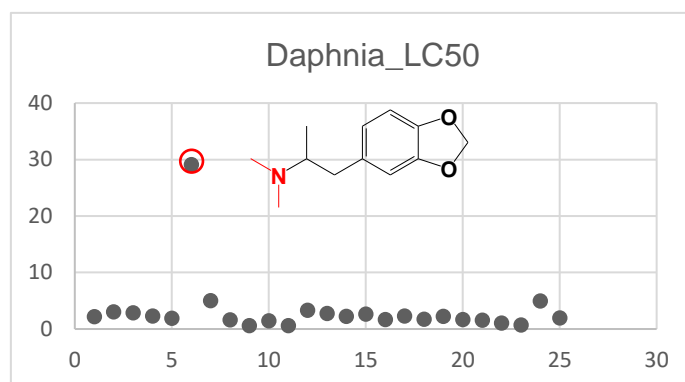


Gráfico 10. Distribuição dos resultados de TOX_DM, ordenados de 1 a 25, consoante o número atribuído aos compostos na tabela 1.

Desenhámos então outros empatogénios com esta característica, apresentados na tabela 2B e os resultados obtidos foram concentrações significativamente maiores que os restantes empatogénios estudados (gráfico 11). Este grupo apresentava entre si, uma correlação com MlogP, em que a lipofilia aparenta aumentar a toxicidade para *Daphnia Magna sp* (gráfico 12). No entanto não conseguimos concluir se a correlação é efetivamente devido ao logP ou a outros fatores, como o consecutivo aumento da substituição da amina terciária. Visto que apesar de termos um grupo de empatogénios bastante destinto entre eles, a relação TOX vs MlogP era bastante evidente em TOX_ATTP o que não acontece neste caso.

Além desta relação, para TOX_DM não foram encontradas quaisquer correlações com descritores moleculares, como o peso molecular (gráfico X), o número de Rotações livres (gráfico x), MlogP (gráfico x), permeabilidade (gráfico x), ou solubilidade aquosa (gráfico x).

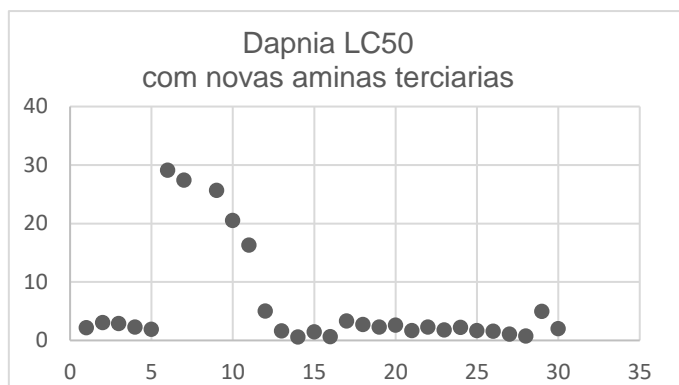


Gráfico 11. Distribuição dos resultados de TOX_DM, ordenados de 1 a 25, consoante o número atribuído aos compostos na tabela 1, com adição das novas aminas terciárias.

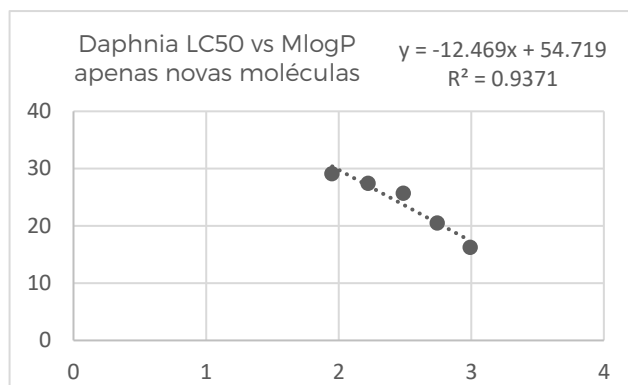


Gráfico 12. Relação de TOX_DM com MlogP, apenas considerando as novas moléculas.

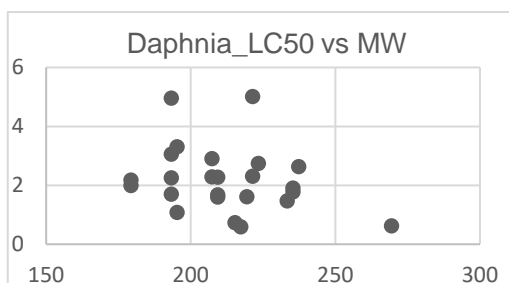


Gráfico 13. TOX_DM vs Peso Molecular

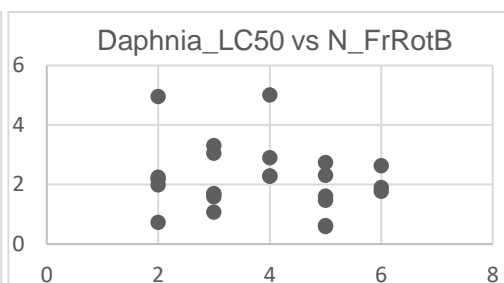


Gráfico 14. TOX_DM vs nº de rotações livres

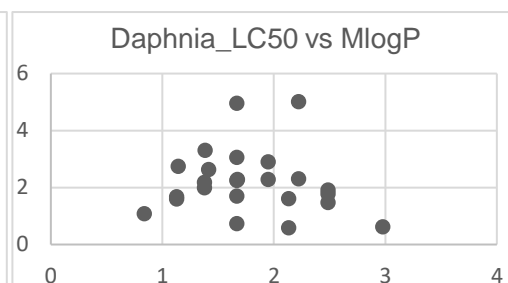


Gráfico 15. TOX_DM vs MlogP

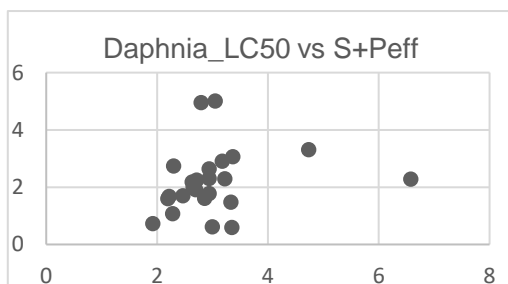


Gráfico 16. TOX_DM vs Permeabilidade

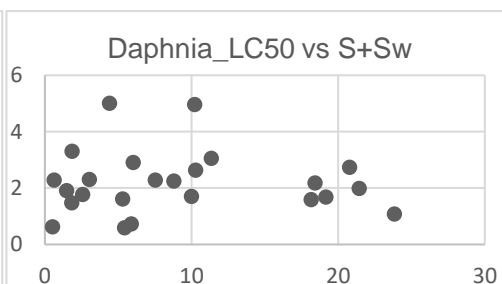


Gráfico 17. TOX_ATTP vs Solubilidade aquosa

Em relação a TOX_FHM os resultados ficaram compreendidos entre 2,654 mg L⁻¹ e 172,266 mg L⁻¹ (gráfico 18). Tendo em conta que a norma europeia define como limite 100mg L⁻¹, apenas dois dos empatogénios estudados seriam considerados não tóxicos, o MDOH e MDHOET. Os estudos QSAR também revelaram uma correlação linear significativa entre MlogP e TOX_FHM expressa como Minnow_LC50 (gráfico 19), mas desta vez a relação está inversa, observando-se que, com o aumento da lipofilicidade, no conjunto de empatogénios, a toxicidade para os peixes Fat Head Minnow também aumenta.

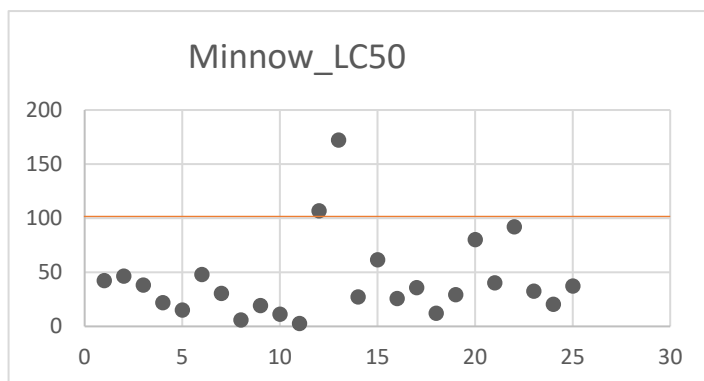


Gráfico 18. Distribuição dos resultados de TOX_DM, ordenados de 1 a 25, consoante o número atribuído aos compostos na tabela 1. Compostos abaixo da linha vermelha são considerados tóxicos.

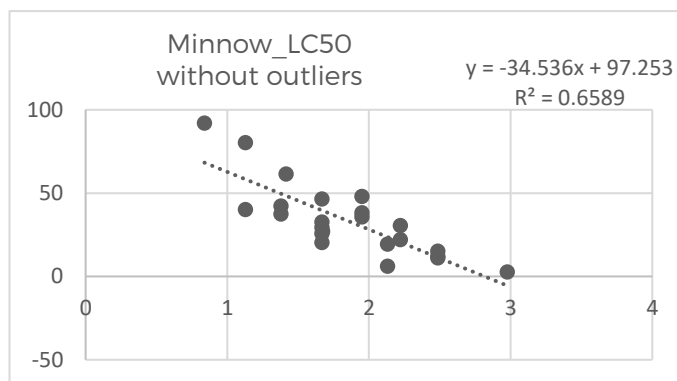


Gráfico 19. Relação de TOX_FHM com MlogP.

Para TOX_FHM também não foram encontradas correlações com os descritores moleculares, peso molecular (gráfico 20), número de Rotações livres (gráfico 21) ou permeabilidade (gráfico 22). Para a solubilidade aquosa, o gráfico parece visualmente demonstrar uma correlação linear, no entanto apresenta o R^2 de apenas 0,5328 o que não é suficiente para afirmarmos que existe uma correlação com este descritor (gráfico 23). Seria necessário um maior número de moléculas para confirmar a possível correlação.

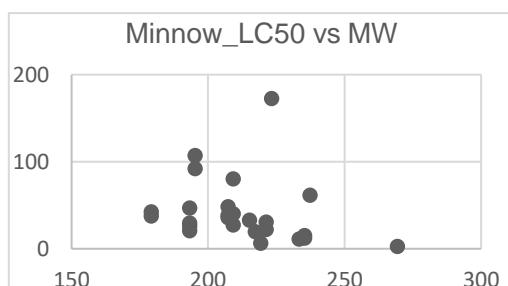


Gráfico 20. TOX_FHM vs Peso Molecular

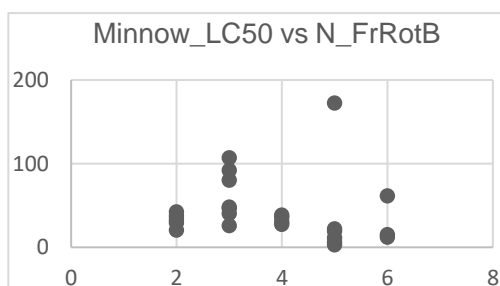


Gráfico 21. TOX_FHM vs nº de rotações livres

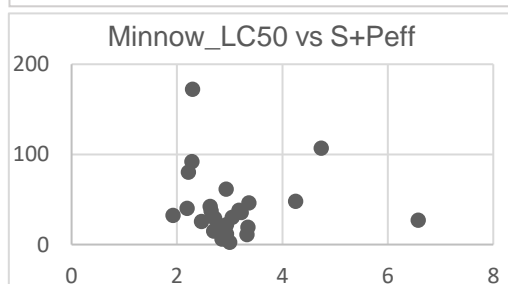


Gráfico 22. TOX_FHM vs Permeabilidade

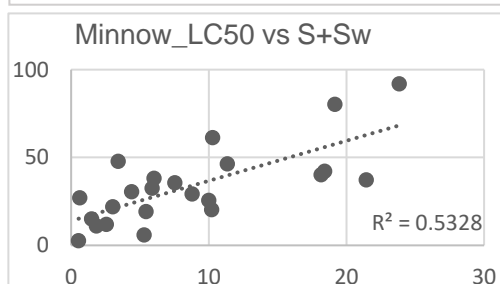


Gráfico 23. TOX_FHM vs Solubilidade aquosa

Os valores previstos para o fator de bioconcentração (TOX_BCF) dos empatoxénios investigados ficaram compreendidos entre 4,6% e 20%, havendo ainda exceções como o MDDM, com valor previsto de 25,3% e MDBZ com 68,7%. Isto significa que a distribuição destas moléculas, entre fase aquosa e fase orgânica, será maioritariamente na fase aquosa, sendo, então, mais reduzida a quantidade que se iria acumular em seres vivos aquáticos, e possivelmente, mais fácil seria a eliminação da substância por parte do organismo.

Os empato­gê­nios inves­ti­ga­dos foram apontados como moléculas não biodegradáveis (Biodegrad: NO 96%).

Este é um aspeto preocupante deste grupo de moléculas, que não sendo biodegradáveis terão a tendência a acumular no meio, o que resulta num possível contínuo e gradual aumento de concentração destas substâncias, consideradas tóxicas.

Metabolismo

O programa utilizado (ADMETpredictor™) também fornece informação sobre o metabolismo destes compostos no organismo. Informação que achamos interessante, visto ser pertinente saber que compostos seriam maioritariamente libertados após o consumo destas substâncias.

Os resultados obtidos estão demonstrados sumariamente na FIG 3.

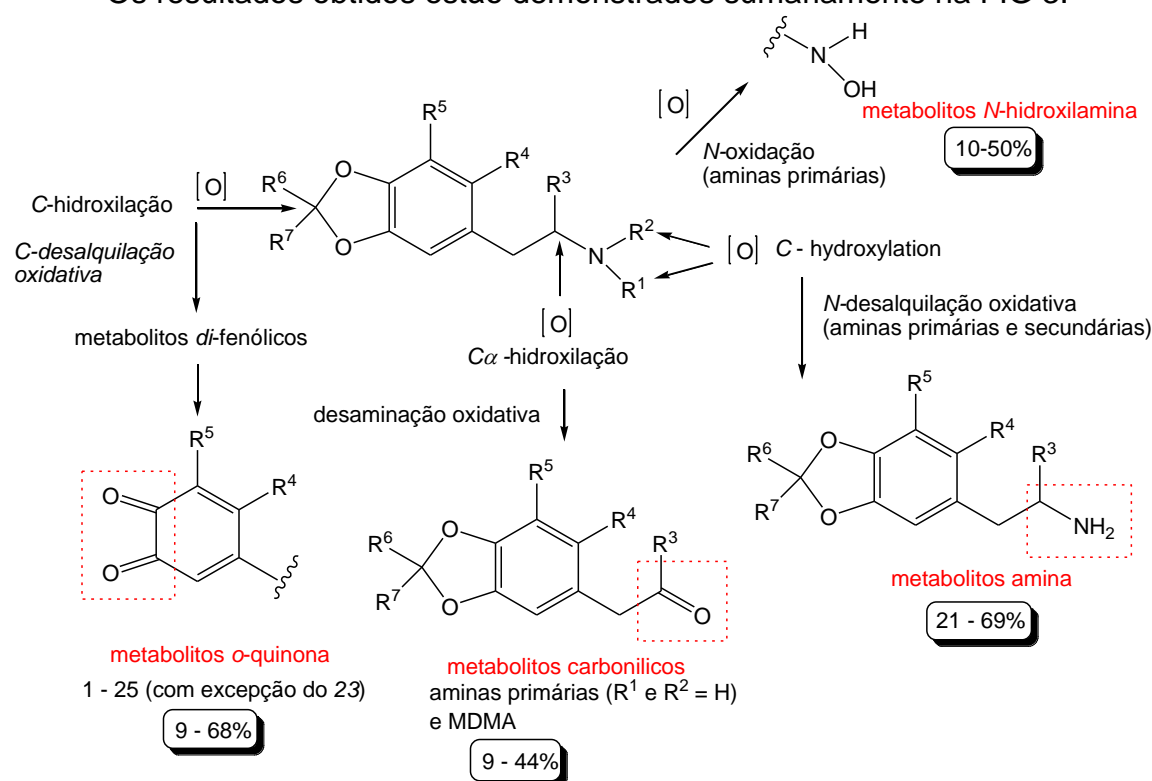


FIG 3. Principais mecanismos de metabolização, previsto pelo ADMETpredictor™, do grupo de empato­gê­nios estudado.

No entanto, o programa tem a limitação de apenas prever reações de fase I realizadas por CYP. Estudos *in vivo* (41) determinaram que o MDMA é maioritariamente eliminado na forma de MDA (3,4-metilenodioxiamfetamina) ou HMA (4-hidroxi-3-metoxiamfetamina). O que pode por em causa a possível aplicabilidade desta funcionalidade do programa.

Um resultado interessante fornecido por este Software é a previsão da redução da *clearance* das enzimas CYP1A1, CYP2C19 e CYP2D6 devido ao metabolismo destes compostos, que pode ser um perigo para o utilizador dos mesmos.

Presença de empatoxénios em águas residuais

Num estudo realizado em Espanha analisaram-se as concentrações de diversas drogas de abuso em águas residuais de 42 estações de tratamento das águas, determinaram-se também as concentrações de MDMA, MDA e MDEA(42).

Este estudo concluiu que foi possível detetar a presença destes compostos em 31, 17 e 5 estações de tratamento das águas, para MDMA, MDA e MDEA, respetivamente. Com valores no intervalo de 2 ng L⁻¹ e 598 ng L⁻¹ para MDMA, 3 ng L⁻¹ e 266 ng L⁻¹ para MDA e 6 ng L⁻¹ e 114 ng L⁻¹ para MDEA, com as médias de 43 ng L⁻¹, 86 ng L⁻¹ e 23 ng L⁻¹ respetivamente, em águas efluentes das estações. Nas águas tratadas e libertadas, foi possível encontrar estes compostos em 18, 12 e 1 estações de tratamento das águas, respetivamente. Com valores nos intervalos de 2 ng L⁻¹ e 267 ng L⁻¹ para MDMA, 1 ng L⁻¹ e 200 ng L⁻¹ para MDA e 12 ng L⁻¹ para MDEA, com os valores médios de 56 ng L⁻¹, 22 ng L⁻¹ e 12 ng L⁻¹, respetivamente(42).

Estudos em Itália e na Suíça(43) também determinaram a concentração de MDMA em águas residuais com resultados de 14 ng L⁻¹. E em Paris determinaram que as estações de tratamento das águas não são capazes de reter todo o MDMA, libertando para o ambiente concentrações até os 10 ng L⁻¹(44).

Estes valores mostram que, apesar de haver uma significativa retenção destas moléculas nas estações de tratamento de águas, ainda é possível que estes poluentes sejam libertados para o meio ambiente, e posteriormente acumulem-se, como podemos concluir neste estudo.

Conclusões

Com os resultados obtidos não é possível indicar qual o empatogénio menos ecotóxico, visto que há moléculas que são claramente mais seguras em determinado descritor molecular, mas não há nenhuma que seja transversal a todos os descritores.

Nos procedimentos europeus o limiar de ecotoxicidade é definido a 100 mg L⁻¹ no teste de TOX_FHM(30), por isso apenas duas moléculas deste grupo seriam determinadas como não ecotóxicas. No entanto, nesses procedimentos é aconselhada execução de testes que usem espécies como *Daphnia Magna* (TOX_DM)(31) anteriormente ao final (TOX_FHM) para evitar o uso de peixes na determinação da toxicidade da molécula. O que levaria a uma provável determinação dessas duas moléculas como ecotóxicas, não sendo testadas em TOX_FHM.

Nos estudos analisados é possível perceber que a presença de MDMA e derivados nas águas residuais depende grandemente da zona metropolitana em estudo podendo fazer-se uma correlação com zonas de festa, onde o consumo deste tipo de substâncias é mais aumentado(42).

Com a aprovação da psicoterapia assistida com MDMA, é espectável que a presença desta molécula em águas residuais aumente significativamente.

No entanto, as concentrações mais elevadas encontradas nos estudos que tive oportunidade de analisar são em Espanha e apresentam valores médios de 56 ngL⁻¹ (42). Neste trabalho foi determinada, através do modelo QSAR do programa ADMETpredictorTM, uma DL₅₀ para Fat Headed Minnow, um marcador usado para determinar toxicidade nas guidelines europeias, de concentração 42 mg L⁻¹. Um valor cerca de 1 milhão de vezes maior que o encontrado em Espanha.

Isto leva-me a concluir que, apesar destes compostos serem considerados tóxicos para o meio ambiente e que têm a possibilidade de se acumularem no mesmo, não apresentam uma ameaça imediata para o mesmo, no que concerne aos parâmetros ecotóxicos estudados neste trabalho.

Ainda assim, caso a terapia venha a ser aprovada, acredito ser necessário um controlo regular da presença destas moléculas em águas residuais, visto o seu perfil tóxico e possível impacto no ecossistema.

Seria também interessante, com o objetivo de reduzir a toxicidade para o meio ambiente, estudar um possível *design* de empatogénio com os efeitos desejados, mas com menor ecotoxicidade, tentando agregar as conclusões que pudemos tirar sobre os diversos grupos funcionais que diminuía a toxicidade, nos diferentes parâmetros estudados.

Referências

1. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. PRESS RELEASE: FDA Grants Breakthrough Therapy Designation for MDMA-Assisted Psychotherapy for PTSD, Agrees on Special Protocol Assessment for Phase 3 Trials. August 26. 2017.
2. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol*. 2013;27(1):40–52.
3. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E. Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in an Urban Population of Young Adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(3):216–22.
4. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(9):1048–60.
5. Hepp U, Gamma A, Milos G, Eich D, Ajdacic-Gross V, Rössler W, et al. Prevalence of exposure to potentially traumatic events and PTSD: The Zurich Cohort Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(3):151–8.
6. Perkonig A, Kessler RC, Storz S, Wittchen HU. Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: Prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(1):46–59.
7. Landolt MA, Schnyder U, Maier T, Shoenbucher V, Mohler-Kuo M. Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Disorder in Adolescents: A National Survey in Switzerland. *J Trauma Stress*. 2013;26(April):209–16.
8. Vries G-J de, Olff M. The Lifetime Prevalence of Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in the Netherlands. *J Trauma Stress*. 2016;22(August):259–67.
9. Hoge CW, Castro CA, Messer SC, Mcgurk D, Cotting DI, Koffman RL. Combat Duty in Iraq and Afghanistan, Mental Health Problems, and Barriers to Care. 2004;351(1):13–22.
10. American Psychiatric Association. MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS. 2013.
11. Rauch SAM, Eftekhari A, Ruzek JI. Review of exposure therapy: A gold standard for PTSD treatment. *J Rehabil Res Dev*. 2012;49(5):679–88.
12. Hackmann A, McLean C. A comparison of flooding and thought stopping in the treatment of obsessional neurosis. *Behav Res Ther [Internet]*. 1975 Oct 1 [cited 2019 Nov 8];13(4):263–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0005796775900315?via%3Dihub>
13. Doukas A, D'Andrea W, Doran J, Pole N. Psychophysiological Predictors of Working Alliance Among Treatment-Seeking Women With Complex Trauma Exposure. *J Trauma Stress*. 2014;27(Decembre):672–9.
14. Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. identification of a new therapeutic class: Entactogens. *J Psychoactive Drugs*. 1986;18(4):305–13.
15. Takač MJM, Magina JDC, Takač T. Evaluation of phenylethylamine type entactogens and their metabolites relevant to ecotoxicology - a QSAR study. *Acta Pharm*. 2019;70(4):563–84.
16. Iravani MM, Asari D, Patel J, Wiczorek WJ, Kruk ZL. Direct effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on serotonin or dopamine release and uptake in the caudate putamen, nucleus accumbens, substantia nigra pars reticulata, and the dorsal raphe nucleus slices. *Synapse*. 2000;36(4):275–85.
17. Shulgin AT. The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs*. 1986;18(4):291–304.
18. Liechti ME, Baumann C, Gamma A, Vollenweider FX. Acute psychological effects of 3,4-

- methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(5):513–21.
19. Liechti ME, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of MDMA ('Ecstasy') after haloperidol pretreatment in healthy humans. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000;10(4):289–95.
 20. Peroutka S, Newman H, Harris H. Subjective Effects of 3, 4- Methylenedioxymethamphetamine in Recreational Users. *Neuropsychopharmacology*. 1998;1(4):273–7.
 21. Cohen RS. Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19(7):1137–45.
 22. McCann UD, Ridenour A, Shaham Y, Ricaurte GA. Serotonin neurotoxicity after (\pm)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA "Ecstasy"): A controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology*. 1994;10(2):129–38.
 23. Semple D, Ebmeier K, Glabus M, O'carroll R, Johnstone E. reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA (ecstasy) users. *Br J psychiatry*. 1999;175:63–9.
 24. Ricaurte GA, McCann UD, Szabo Z, Scheffel U. Toxicodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'). *Toxicol Lett*. 2000;112–113:143–6.
 25. Chang L, Ernst T, Grob CS, Poland RE. Cerebral 1H MRS alterations in recreational 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') users. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(4):521–6.
 26. Reneman L, Habraken JBA, Majoie CBL, Booij J, Den Heeten GJ. MDMA ('Ecstasy') and its association with cerebrovascular accidents: Preliminary findings. *Am J Neuroradiol*. 2000;21(6):1001–7.
 27. Morgan MJ. Recreational use of "Ecstasy" (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology*. 1998;19(4):252–64.
 28. Maltby L, Naylor C. Preliminary Observations on the Ecological Relevance of the Gammarus 'Scope for Growth' Assay: Effect of Zinc on Reproduction. *Funct Ecol*. 1990;4(3):393–7.
 29. Claxton L d., Houk V s., Huges T j. The genotoxicity of industrial wastes and effluents. A review. *Mutat Res Genet Toxicol*. 1998;410:237–43.
 30. OECD. Test Guideline 203. Fish, Acute Toxicity Test [Internet]. OECD Guideline For The Testing of Chemicals 2019 p. 1–23. Available from: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264069961-en.pdf?expires=1565351121&id=id&accname=guest&checksum=0AF5EB9897DE5E64BC932F08F6474BE9>
 31. OCDE. OCDE Test 202 Acute Immobilization in D. magna. 2004 p. 1–12.
 32. Kennedy T. Managing the drug discovery/development interface. *Drug Discov Today* [Internet]. 1997;2(10):436–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446\(97\)01099-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446(97)01099-4)
 33. Buchwald P, Bodor N. Computer-aided drug design: The role of quantitative structure-property, structure-activity and structure-metabolism relationships (QSPR, QSAR, QSMR). *Drugs Futur*. 2002 Jun 1;27:577–88.
 34. Todeschini R, Consonni V. Handbook of Molecular Descriptors. 2000.
 35. Lawless MS, Waldman M, Fraczekiewicz R, Clark RD. Using Cheminformatics in Drug Discovery Michael. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;(January):140–68.
 36. Zhu H, Tropsha A, Fourches D, Varnek A, Papa E, Gramatical P, et al. Combinatorial QSAR modeling of chemical toxicants tested against *Tetrahymena pyriformis*. *J Chem Inf Model*. 2008;48(4):766–84.

37. Golbamaki A, Cassano A, Lombardo A, Moggio Y, Colafranceschi M, Benfenati E. Comparison of in silico models for prediction of *Daphnia magna* acute toxicity. SAR QSAR Environ Res [Internet]. 2014;25(8):673–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/1062936X.2014.923041>
38. Russom CL, Bradbury SP, Broderius SJ, Hammermeister DE, Drummond RA. Predicting Modes of Toxic Action From Chemical Structure: Acute Toxicity in the Fathead Minnow (*Pimephales Promelas*). Environ Toxicol Chem. 1997;16(5):948–67.
39. Hamelink JL, Spade A. Fish and Chemicals : THE PROCESS OF ACCUMULATION. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1977;17:167–77.
40. Zhan Z, Li L, Tian S, Zhen X, Li Y. Prediction of chemical biodegradability using computational methods. Mol Simul [Internet]. 2017;43(13–16):1277–90. Available from: <http://doi.org/10.1080/08927022.2017.1328556>
41. Abraham TT, Barnes AJ, Lowe RH, Kolbrich Spargo EA, Milman G, Pirnay SO, et al. Urinary MDMA, MDA, HMMA, and HMA excretion following controlled MDMA administration to humans. J Anal Toxicol. 2009;33(8):439–46.
42. Huerta-Fontela M, Galceran MT, Martin-Alonso J, Ventura F. Occurrence of psychoactive stimulatory drugs in wastewaters in north-eastern Spain. Sci Total Environ. 2008;397(1–3):31–40.
43. Castiglioni S, Zuccato E, Crisci E, Chiabrando C, Fanelli R, Bagnati R. Identification and measurement of illicit drugs and their metabolites in urban wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Chem. 2006;78(24):8421–9.
44. Karolak S, Nefau T, Bailly E, Solgadi A, Levi Y. Estimation of illicit drugs consumption by wastewater analysis in Paris area (France). Forensic Sci Int [Internet]. 2010;200(1–3):153–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.04.007>

Anexos

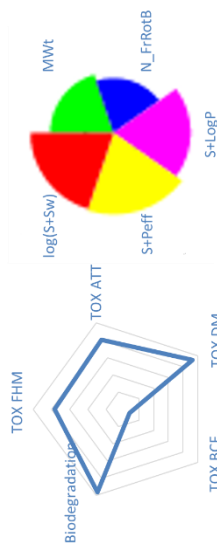
| nº | Structure | Abreviation | Common Name | IUPAC Name | SMILE |
|----|-----------|---------------|---|--|---|
| 1 | | MDA | 3,4-Methylenedioxyamphetamine | 1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-2-propanamine | <chem>NC(C)CC1=CC=C(C=C1)OCO2</chem> |
| 2 | | MDMA | 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamine | 1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-N-methyl-2-propanamine | <chem>CC(NC)CC1=CC=C(C=C1)OCO2</chem> |
| 3 | | MDDM | 3,4-Methylenedioxy-N,N-dimethylamphetamine | 1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-N,N-dimethyl-2-propanamine | <chem>CC(N(C)C)CC1=CC=C(C=C1)OCO2</chem> |
| 4 | | MDEA | 3,4-Methylenedioxy-N-ethylamphetamine | 1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-N-ethyl-2-propanamine | <chem>CCNC(C)Cc1ccc2OCOc2c1</chem> |
| 5 | | MDPR | 3,4-Methylenedioxy-N-propylamphetamine | N-[1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-2-propenyl]-1-propanamine | <chem>CC(NCCC)Cc1ccc2OCOc2c1</chem> |
| 6 | | MDBU | 3,4-Methylenedioxy-N-butylamphetamine | N-[1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-2-propenyl]-1-butanamine | <chem>C1=C2C(=CC=C1CC(C)NCCC)OCO2</chem> |
| 7 | | MDIP | 3,4-Methylenedioxy-N-isopropylamphetamine | 1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-N-isopropyl-2-propanamine | <chem>C1=C2C(=CC=C1CC(C)C(C)N(C)C)OCO2</chem> |
| 8 | | MDAL | 3,4-Methylenedioxy-N-allylamphetamine | N-[1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-2-propenyl]-2-propen-1-amine | <chem>C1=C2C(=CC=C1CC(C)NCC=C)OCO2</chem> |
| 9 | | MDPL | 3,4-Methylenedioxy-N-propargylamphetamine | N-[1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-2-propenyl]-2-propyn-1-amine | <chem>CC(NCC#C)Cc1ccc2OCOc2c1</chem> |
| 10 | | MDCPM | 3,4-Methylenedioxy-N-cyclopropylmethylamphetamine | 1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-N-(cyclopropylmethyl)-2-propanamine | <chem>CC(NCC3CC3)CC1=CC=C(C=C1)OCO2</chem> |
| 11 | | MDBZ | 3,4-Methylenedioxy-N-benzylamphetamine | 1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-N-benzyl-2-propanamine | <chem>C1=C3C(=CC=C1CC(C)NCC2=CC=CC=C2)OCO3</chem> |
| 12 | | MDOH | 3,4-Methylenedioxy-N-hydroxyamphetamine | 1-{1,3-Benzodioxol-5-yl}-N-hydroxy-2-propanamine | <chem>CC(CC1=CC=C(C=C1)OCO2)NO</chem> |
| 13 | | MDHOET | 3,4-Methylenedioxy-N-hydroxyethylamphetamine | 2-{[1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-propenyl]amino}ethanol | <chem>C1=C2C(=CC=C1CC(C)NCCO)OCO2</chem> |

Tabela A1. Apresentação das moléculas usadas no estudo 1-13.

| nº | Structure | Abreviation | Common Name | IUPAC Name | SMILE |
|----|-----------|---------------|---|---|---|
| 14 | | MDMEO | 3,4-Methylenedioxy-N-methoxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-methoxy-2-propanamine | <chem>CC(NOC)CC1=CC(OC(=O)C)=CC=C1</chem> |
| 15 | | MDMOET | 3,4-Methylenedioxy-N-methoxyethylamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-(2-methoxyethyl)-2-propanamine | <chem>CC(Cc1ccc2c(c1)OCO2)NCCOC</chem> |
| 16 | | BDB | 3,4-Methylenedioxybutanphenamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-butanamine | <chem>CCC(CC1=CC2=C(C=C1)OCO2)N</chem> |
| 17 | | MBDB | 3,4-Methylenedioxy-N-methylbutanphenamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-methyl-2-butanamine | <chem>CCC(CC1=CC2=C(C=C1)OCO2)NC</chem> |
| 18 | | EthylK | 3,4-methylenedioxy-N-ethyl-α-propylphenethylamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-ethyl-2-pentanamine | <chem>C1=C2C(=CC=C1CC(CCC)NCC)OCO2</chem> |
| 19 | | 5MeMDA | 5-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine | 1-(7-Methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propanamine | <chem>O2Coc1c2cc(CCC(N)C)cc1C</chem> |
| 20 | | MMDA | 5-Methoxy-3,4-methylenedioxyamphetamine | 1-(7-Methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propanamine | <chem>O1c2cc(cc(OC)c2OC1)CC(N)C</chem> |
| 21 | | MMDA2 | 2-Methoxy-4,5-methylenedioxyamphetamine | 1-(6-Methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propanamine | <chem>O1c2cc(c(OC)cc2OC1)CC(N)C</chem> |
| 22 | | MMDPEA | 3-methoxy-4,5-methylenedioxyphenethylamine | 2-(7-Methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)ethanamine | <chem>O1c2cc(cc(OC)c2OC1)CCN</chem> |
| 23 | | DiFMDA | Difluoromethylenedioxyamphetamine | 1-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propanamine | <chem>CC(Cc1ccc2c(c1)OC(O2)(F)F)N</chem> |
| 24 | | EIDA | 3-Ethylidenedioxyamphetamine | 1-(2-Methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propanamine | <chem>CC(N)Cc2ccc1OC(C)Oc1c2</chem> |
| 25 | | 2,3MDA | 2,3-Methylenedioxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-2-propanamine | <chem>CC(N)Cc2c1OCOc1ccc2</chem> |

Tabela A2. Apresentação das moléculas usadas no estudo 14-25.

| Molecular structure | MDA | MDMA | MDDM | MDPA | MDPR | MDBU | MDIP | MDAL | MDPL | MDCPM | MDPZ | MDOH | MDHOET | MDMEO | MDMOET | BDB | MBDB | Ethyl-K | 5-MeMDA | MDMA | MDMA-2 | MDMPDA | DFMDA | EIDA | 2,3-MDA |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Star plot ecotoxicity parameters | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TOX FHM | 42.261 | 46.478 | 47.963 | 38.197 | 22.042 | 15.144 | 30.502 | 6.067 | 19.347 | 11.108 | 2.654 | 106.947 | 172.266 | 27.139 | 61.457 | 25.680 | 35.762 | 12.016 | 29.291 | 80.244 | 40.196 | 92.023 | 32.634 | 20.371 | 37.393 |
| TOX ATP | -0.266 | -0.087 | 0.231 | 0.121 | 0.431 | 0.737 | 0.244 | 0.332 | 0.548 | 0.695 | 1.173 | 0.285 | -0.578 | 0.566 | -0.160 | 0.015 | 0.178 | 0.621 | -0.154 | -0.269 | -0.249 | -0.391 | -0.104 | -0.208 | -0.220 |
| TOX DM | 2.184 | 3.064 | 29.105 | 2.911 | 2.314 | 1.913 | 5.014 | 1.615 | 0.595 | 1.479 | 0.627 | 3.315 | 2.747 | 2.285 | 2.639 | 1.706 | 2.294 | 1.781 | 2.253 | 1.686 | 1.601 | 1.082 | 0.733 | 4.963 | 1.994 |
| TOX BCF | 4.930 | 8.685 | 25.309 | 10.973 | 14.965 | 19.606 | 17.084 | 19.526 | 17.829 | 17.138 | 68.655 | 4.644 | 5.076 | 12.240 | 9.617 | 5.761 | 10.579 | 18.349 | 5.942 | 7.168 | 7.256 | 5.363 | 11.417 | 6.414 | 4.962 |
| Biodegradation | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (85%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) | No (96%) |
| Star plot PCB parameters | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MWt | 179.220 | 193.247 | 207.274 | 207.274 | 221.301 | 235.328 | 221.301 | 219.285 | 217.269 | 233.312 | 269.346 | 195.220 | 223.274 | 209.247 | 237.301 | 193.247 | 207.274 | 235.328 | 193.247 | 209.247 | 209.247 | 195.220 | 215.201 | 193.247 | 179.220 |
| N_FrRotB | 2 | 3 | 3 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 3 | 5 | 4 | 6 | 3 | 4 | 6 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 |
| S+LogP | 1.252 | 1.728 | 1.896 | 2.142 | 2.637 | 3.181 | 2.475 | 2.094 | 1.781 | 2.704 | 3.296 | 1.049 | 1.022 | 1.691 | 1.747 | 1.630 | 2.010 | 2.927 | 1.652 | 1.177 | 1.104 | 0.826 | 1.640 | 1.604 | 1.186 |
| S+Peff | 2.630 | 3.365 | 4.253 | 3.175 | 2.939 | 2.694 | 3.048 | 2.856 | 3.347 | 3.328 | 2.998 | 4.735 | 2.294 | 6.574 | 2.935 | 2.463 | 3.218 | 2.940 | 2.712 | 2.214 | 2.193 | 2.281 | 1.923 | 2.795 | 2.648 |
| Log(S+S _w) | 18.431 | 11.357 | 3.417 | 6.036 | 3.035 | 1.483 | 4.412 | 5.304 | 5.437 | 1.833 | 0.540 | 1.862 | 20.786 | 0.634 | 10.278 | 10.008 | 7.529 | 2.573 | 8.798 | 19.177 | 18.166 | 23.849 | 5.899 | 10.220 | 21.441 |



Legenda dos esquemas da Tabela 3A

Tabela A3. Resultados obtidos tabela simplificada

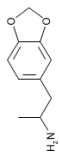
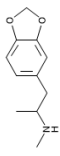
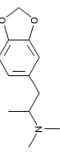
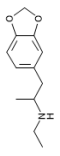
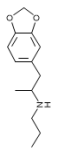
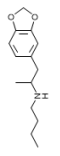
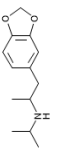
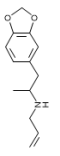
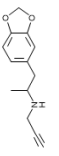
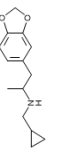
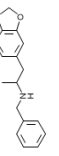
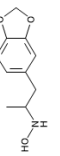
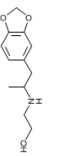
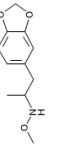
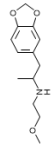
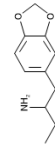
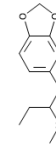
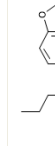
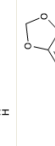
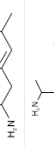
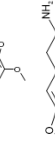
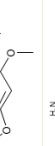
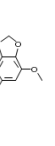
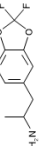
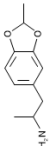
| Structure | Name | AP_FWeight | S+Basic_pKa | MlogP | S+Peff | Perm_Skin | S+Sw | RuleOf5 | Minnow_LC50 | Th_pyr_pIC50 | Daphnia_LC50 | Bioconcn | Biodegradn | HERG_Filter | HERG_pIC50 | Rat_Acute | Rat_TD50 | Mouse_TD50 | MWt | MolVol | VMcGowan | N_Bonds | N_FrRotB |
|---|--------|------------|-------------|-------|--------|-----------|--------|---------|-------------|--------------|--------------|-----------------|------------|-------------|------------|-----------|----------|------------|-----|--------|----------|---------|----------|
|  | MDA | 179.22 | 9.7 | 1.379 | 2.63 | 1.19 | 18.431 | 0 | 42.261 | -0.266 | 2.184 | 4.93 No (86%) | No (82%) | 3.991 | 461.359 | 44.861 | 113.428 | 179.22 | 189 | 224.14 | 14 | 2 | |
|  | MDMA | 193.247 | 9.87 | 1.67 | 3.365 | 2.252 | 11.357 | 0 | 46.478 | -0.087 | 3.064 | 8.685 No (86%) | No (76%) | 4.115 | 501.258 | 42.988 | 102.088 | 193.247 | 210 | 251.35 | 15 | 3 | |
|  | MDDM | 207.274 | 9.28 | 1.951 | 4.253 | 12.349 | 3.417 | 0 | 47.963 | 0.231 | 29.105 | 25.309 No (86%) | Yes (69%) | 4.237 | 467.084 | 52.497 | 90.803 | 207.274 | 231 | 278.56 | 16 | 3 | |
|  | MDEA | 207.274 | 9.87 | 1.951 | 3.175 | 4.134 | 6.036 | 0 | 38.197 | 0.121 | 2.911 | 10.973 No (86%) | No (57%) | 4.414 | 547.487 | 49.105 | 129.289 | 207.274 | 231 | 278.56 | 16 | 4 | |
|  | MDPR | 221.301 | 9.9 | 2.223 | 2.939 | 9.045 | 3.035 | 0 | 22.042 | 0.431 | 2.314 | 14.965 No (86%) | No (57%) | 4.612 | 609.478 | 49.668 | 115.427 | 221.301 | 252 | 305.77 | 17 | 5 | |
|  | MDBU | 235.328 | 9.79 | 2.487 | 2.694 | 21.57 | 1.483 | 0 | 15.144 | 0.737 | 1.913 | 19.606 No (86%) | Yes (59%) | 4.863 | 668.016 | 57.679 | 131.321 | 235.328 | 273 | 332.98 | 18 | 6 | |
|  | MDIP | 221.301 | 9.82 | 2.223 | 3.048 | 7.718 | 4.412 | 0 | 30.502 | 0.244 | 5.014 | 17.084 No (86%) | Yes (60%) | 4.611 | 566.733 | 70.2 | 173.527 | 221.301 | 252 | 305.77 | 17 | 4 | |
|  | MDAL | 219.285 | 9.3 | 2.133 | 2.856 | 3.131 | 5.304 | 0 | 6.067 | 0.332 | 1.615 | 19.526 No (86%) | No (61%) | 4.479 | 534.655 | 42.725 | 112.55 | 219.285 | 245 | 288.35 | 17 | 5 | |
|  | MDPL | 217.269 | 8.27 | 2.133 | 3.347 | 1.742 | 5.437 | 0 | 19.347 | 0.548 | 0.595 | 17.829 No (86%) | Yes (67%) | 4.434 | 500.138 | 40.788 | 108.655 | 217.269 | 238 | 270.93 | 17 | 5 | |
|  | MDCPM | 233.312 | 9.65 | 2.487 | 3.328 | 2.477 | 1.833 | 0 | 11.108 | 0.695 | 1.479 | 17.138 No (86%) | No (57%) | 4.784 | 551.602 | 63.367 | 127.339 | 233.312 | 252 | 309 | 19 | 5 | |
|  | MDBZ | 269.346 | 8.5 | 2.977 | 2.998 | 3.526 | 0.54 | 0 | 2.654 | 1.173 | 0.627 | 68.655 No (86%) | Yes (99%) | 5.397 | 489.073 | 20.953 | 89.278 | 269.346 | 294 | 338.37 | 22 | 5 | |
|  | MDOH | 195.22 | 3.76 | 1.383 | 4.735 | 0.355 | 1.862 | 0 | 106.947 | 0.285 | 3.315 | 4.644 No (85%) | No (95%) | 3.645 | 1101.25 | 29.179 | 230.711 | 195.22 | 196 | 230.01 | 15 | 3 | |
|  | MDHOET | 223.274 | 9.25 | 1.143 | 2.294 | 0.11 | 20.786 | 0 | 172.266 | -0.578 | 2.747 | 5.076 No (86%) | No (95%) | 4.143 | 754.132 | 38.392 | 102.921 | 223.274 | 238 | 284.43 | 17 | 5 | |

Tabela A4. Resultados obtidos

| Structure | Name | AP_FWeight | S-Basic_pKa | MlogP | S-Peff | Perm_Skin | S-Sw | RuleOf5 | Minrow_LC50 | Th_Pyr_pIC50 | Daphnia_LC50 | Bioconcn | Biodegradn | hERG_Filter | hERG_pIC50 | Rat_Acute | Rat_TD50 | Mouse_TD50 | MWt | MolVol | VMcGowan | N_Bonds | N_FRoB |
|---|----------|------------|-------------|-------|--------|-----------|--------|---------|-------------|--------------|--------------|-----------------|------------|-------------|------------|-----------|----------|------------|-----|--------|----------|---------|--------|
|  | MDMA | 209.247 | 4.11 | 1.674 | 6.574 | 1.892 | 0.634 | 0 | 27.139 | 0.566 | 2.285 | 12.24 No (96%) | No (95%) | 3.862 | 1118.993 | 32.76 | 125.483 | 209.247 | 217 | 257.22 | 16 | 4 | |
|  | MDMA | 237.301 | 9.03 | 1.415 | 2.935 | 0.67 | 10.278 | 0 | 61.457 | -0.16 | 2.639 | 9.617 No (96%) | No (71%) | 4.31 | 760.938 | 45.186 | 114.037 | 237.301 | 259 | 311.64 | 18 | 6 | |
|  | BDB | 193.247 | 9.59 | 1.67 | 2.463 | 2.106 | 10.008 | 0 | 25.68 | 0.015 | 1.706 | 5.761 No (96%) | No (95%) | 4.194 | 504.545 | 37.602 | 97.272 | 193.247 | 210 | 251.35 | 15 | 3 | |
|  | MBDB | 207.274 | 9.98 | 1.951 | 3.218 | 3.937 | 7.529 | 0 | 35.762 | 0.178 | 2.294 | 10.579 No (96%) | No (76%) | 4.318 | 526.138 | 39.86 | 102.373 | 207.274 | 231 | 278.56 | 16 | 4 | |
|  | Ethyl-K | 235.328 | 9.97 | 2.487 | 2.94 | 8.083 | 2.573 | 0 | 12.016 | 0.621 | 1.781 | 18.349 No (96%) | Yes (71%) | 4.826 | 570.763 | 84.418 | 146.347 | 235.328 | 273 | 332.98 | 18 | 6 | |
|  | 5-Me-MDA | 193.247 | 9.72 | 1.67 | 2.712 | 2.366 | 8.798 | 0 | 29.291 | -0.154 | 2.253 | 5.942 No (96%) | No (68%) | 4.074 | 477.295 | 42.429 | 111.065 | 193.247 | 210 | 251.35 | 15 | 2 | |
|  | MDMA | 209.247 | 9.7 | 1.13 | 2.214 | 0.739 | 19.177 | 0 | 80.244 | -0.269 | 1.686 | 7.168 No (96%) | No (58%) | 4.039 | 432.902 | 99.562 | 169.02 | 209.247 | 217 | 257.22 | 16 | 3 | |
|  | MMMA2 | 209.247 | 9.61 | 1.13 | 2.193 | 0.582 | 18.166 | 0 | 40.196 | -0.249 | 1.601 | 7.256 No (96%) | No (76%) | 3.959 | 449.817 | 100.622 | 101.071 | 209.247 | 217 | 257.22 | 16 | 3 | |
|  | MMMPFA | 195.22 | 9.53 | 0.839 | 2.281 | 0.42 | 23.849 | 0 | 92.023 | -0.391 | 1.082 | 5.363 No (96%) | No (71%) | 3.84 | 414.316 | 91.675 | 135.341 | 195.22 | 196 | 230.01 | 15 | 3 | |
|  | DFMDA | 215.201 | 9.65 | 1.67 | 1.923 | 3.87 | 5.899 | 0 | 32.634 | -0.104 | 0.733 | 11.417 No (96%) | Yes (93%) | 4.252 | 436.076 | 22.37 | 127.974 | 215.201 | 196 | 214.56 | 16 | 2 | |
|  | EIDA | 193.247 | 9.75 | 1.67 | 2.795 | 2.585 | 10.22 | 0 | 20.371 | -0.208 | 4.963 | 6.414 No (96%) | No (68%) | 4.261 | 471.03 | 45.878 | 127.756 | 193.247 | 210 | 251.35 | 15 | 2 | |
|  | 2,3-MDA | 179.22 | 9.66 | 1.379 | 2.648 | 1.155 | 21.441 | 0 | 37.393 | -0.22 | 1.994 | 4.962 No (96%) | No (95%) | 3.918 | 435.03 | 58.782 | 101.288 | 179.22 | 189 | 224.14 | 14 | 2 | |

Continuação Tabela A4. Resultados obtidos

| Id | Structure | Abbreviation | Common Name | IUPAC Name | SMILE |
|-------|-----------|---------------|--|---|--|
| 14 | | MDMEO | 3,4-Methylenedioxy-N-methoxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-methoxy-2-propanamine | <chem>CC(NOC)CC1=CC(OCOC2)=C2C=C1</chem> |
| 14 b1 | | MDETO | 3,4-Methylenedioxy-N-ethoxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-ethoxy-2-propanamine | <chem>CC(NOCC)CC1=CC(OCOC2)=C2C=C1</chem> |
| 14 c1 | | MDPRO | 3,4-Methylenedioxy-N-propoxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-propoxy-2-propanamine | <chem>CC(NOCCC)CC1=CC(OCOC2)=C2C=C1</chem> |
| 14 d1 | | MDBUO | 3,4-Methylenedioxy-N-butoxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-butoxy-2-propanamine | <chem>CC(NOCCCC)CC1=CC(OCOC2)=C2C=C1</chem> |
| 14 e1 | | MDPEO | 3,4-Methylenedioxy-N-pentoxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-pentoxy-2-propanamine | <chem>CC(NOCCCCC)CC1=CC(OCOC2)=C2C=C1</chem> |
| 14 a2 | | MDMMEO | 3,4-Methylenedioxy-N-methyl-N-methoxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-methyl-N-methoxy-2-propanamine | <chem>CC(N(C)OC)CC1=CC(OCOC2)=C2C=C1</chem> |
| 14 b2 | | MDMETO | 3,4-Methylenedioxy-N-methyl-N-ethoxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-methyl-N-ethoxy-2-propanamine | <chem>CC(N(C)OCC)CC1=CC(OCOC2)=C2C=C1</chem> |
| 14 c2 | | MDMPRO | 3,4-Methylenedioxy-N-methyl-N-propoxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-methyl-N-propoxy-2-propanamine | <chem>CC(N(C)OCCC)CC1=CC(OCOC2)=C2C=C1</chem> |
| 14 d2 | | MDMBUO | 3,4-Methylenedioxy-N-methyl-N-butoxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-methyl-N-butoxy-2-propanamine | <chem>CC(N(C)CCCC)CC1=CC(OCOC2)=C2C=C1</chem> |
| 14 e2 | | MDMPEO | 3,4-Methylenedioxy-N-methyl-N-pentoxyamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-methyl-N-pentoxy-2-propanamine | <chem>CC(N(C)CCCCC)CC1=CC(OCOC2)=C2C=C1</chem> |

Tabela A5. Apresentação das moléculas com ligação N-O, desenhadas para testar em TOX_ATTP.

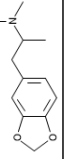
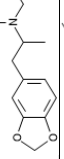
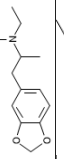
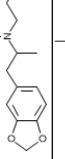
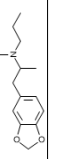
| n ^o | Structure | Abreviation | Common Name | IUPAC Name | SMILE |
|----------------|---|--------------|--|---|--|
| 3 |  | MDDM | 3,4-Methylenedioxy- <i>N,N</i> -dimethylamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)- <i>N,N</i> -dimethyl-2-propanamine | <chem>CC(N(C)C)CC1=CC(OCO2)=C2C=C1</chem> |
| 3a |  | MDME | 3,4-Methylenedioxy- <i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -methylamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)- <i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -methyl-2-propanamine | <chem>CC(N(C)C)CC1=CC(OCO2)=C2C=C1</chem> |
| 3b |  | MDDE | 3,4-Methylenedioxy- <i>N,N</i> -diethylamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)- <i>N,N</i> -diethyl-2-propanamine | <chem>CC(N(CC)CC)CC1=CC(OCO2)=C2C=C1</chem> |
| 3c |  | MDEPR | 3,4-Methylenedioxy- <i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -propylamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)- <i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -propyl-2-propanamine | <chem>CC(N(CCC)CC)CC1=CC(OCO2)=C2C=C1</chem> |
| 3d |  | MDDPR | 3,4-Methylenedioxy- <i>N,N</i> -dipropylamphetamine | 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)- <i>N,N</i> -dipropyl-2-propanamine | <chem>CC(N(CCC)CC)CC1=CC(OCO2)=C2C=C1</chem> |

Tabela A6. Apresentação das aminas terciárias desenhadas para testar em TOX_DM.